

# 臨床研究に患者報告アウトカムを組み込む際の倫理的考慮事項：PRO倫理ガイドライン

## Ethical Considerations for the Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Research : The PRO Ethics Guidelines

Samantha Cruz Rivera, PhD; Olalekan Lee Aiyegbusi, PhD; Jonathan Ives, PhD; Heather Draper, PhD; Rebecca Mercieca-Bebber, PhD; Carolyn Ells, PhD; Amanda Hunn, MA; Jane A. Scott, PhD; Conrad V. Fernandez, MD; Andrew P. Dickens, PhD; Nicola Anderson, MSc; Vishal Bhatnagar, MD; Andrew Bottomley, PhD; Lisa Campbell, MD; Clive Collett, MA; Philip Collis; Kathrine Craig, PhD; Hugh Davies, MD; Robert Golub, MD; Lesley Gosden; Ari Gnanasakthy, MSc; Elin Haf Davies, PhD; Maria von Hildebrand; Janet M. Lord, PhD; Nirosha Mahendraratnam, PhD; Tempei Miyaji, MSc; Thomas Morel, PhD; Joao Monteiro, PhD; Ann-Dorthe Olsen Zwisler, PhD; John Devin Peipert, PhD; Jessica Roydhouse, PhD; Angela M. Stover, PhD; Roger Wilson, CBE; Christina Yap, PhD; Melanie J. Calvert, PhD

訳 宮路 天平 (東京大学 先端科学技術研究センター 当事者研究分野 / 国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究・教育研修部門情報管理・解析部)  
川口 崇 (東京薬科大学 薬学部 臨床評価学教室)  
山口 拓洋 (東北大学 大学院医学系研究科 医学統計学分野)  
Samantha Cruz Rivera (Centre for Patient Reported Outcomes Research, Department of Applied Health Sciences, College of Medicine and Health, University of Birmingham)  
下妻晃二郎 (立命館大学)

**重要性** 患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO) は、医療上や規制上の意思決定、医療政策に寄与する。また、監査・ベンチマークや症状のモニタリングに利用することで、個人のニーズに合わせたタイムリーなケアを提供することも可能である。しかし、PROの使用に関しては、いくつかの倫理的な課題が指摘されている。

**目的** 臨床研究におけるPRO特有の倫理ガイドラインを国際的なコンセンサスに基づいて作成すること。

**エビデンスレビュー** PRO倫理ガイドラインは、Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Networkのガイドライン開発フレームワークに従って作成されている。これには、臨床研究におけるPROの倫理的影響についての系統的レビューが含まれる。MEDLINE (Ovid), Embase, AMED, CINAHLの各データベースを、開始時から2020年3月まで検索した。データベースの検索には、「patient reported outcome\*」と「ethic\*」のキーワードを使用した。2名の査読者が独立して

著者情報：著者の所属は、本書の最後にリストを記載。

責任著者：Melanie J. Calvert, PhD, Centre for Patient Reported Outcome Research, Department of Applied Health Sciences, College of Medicine and Health, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, England (m.calvert@bham.ac.uk).

タイトルと要旨をスクリーニングし、全文スクリーニングを行って適格性を判断した。このレビューは、SPIRIT-PRO 拡張版の研究プロトコルの推奨事項によって補足された。その後、2回の国際デルファイ調査 ( $n = 96$  名; 2021 年 5 月, 8 月) およびコンセンサス会議 ( $n = 25$  名; 2021 年 10 月) が開催された。投票に先立ち、コンセンサス会議参加者には、デルファイ調査の結果概要と項目が、既存の倫理ガイドランスに合致しているかどうかの情報が提供された。

**結果** 第 1 回目のデルファイ調査では、23 の項目が検討された。系統的レビューから得られた 6 つの候補項目と、SPIRIT-PRO 拡張版から得られた 17 の追加項目である。96 名の国際的な参加者が、倫理ガイドラインに含めるための各項目の重要性について投票し、第 2 回目のデルファイ調査では、追加で 12 の項目を含めることが推奨された (合計 35 項目)。コンセンサス会議では、14 項目が推奨された

( $n = 25$  名)。PRO 倫理ガイドラインの最終的な文言は、コンセンサス会議の参加者が合意し、さらに 6 名の意見を加えたものである。合意に至った項目は PRO 特有の倫理的課題に特化した、研究の根拠、目的、適格要件、PRO の概念と領域、PRO 評価スケジュール、サンプルサイズ、PRO データモニタリング、PRO 回答の障壁、研究参加者の受け入れと負担、自己申告できない研究参加者の PRO 質問票の管理、患者や一般人による PRO 戦略への意見、欠測データの回避、普及計画に関する項目となった。

**結論と関連性** PRO 倫理ガイドラインは、PRO を使用する臨床研究で取り組むべき倫理的な問題についての勧告を提供している。PRO を使用する臨床研究の倫理的課題に対処することは、研究参加者のリスク、負担、害を最小限に抑え、研究参加者と研究者の福祉を保護し、高品質の PRO データを保証することにつながる。

JAMA. 2022;327(19):1910-1919. doi:10.1001/jama.2022.6421

患者報告アウトカム (PRO) は、臨床研究や日常診療において、疾患や治療による身体的、機能的、心理的な影響について、患者の視点から情報を提供するために使用されている<sup>1)</sup>。

PRO データは、医療上や規制上の意思決定、医療政策、費用対効果の分析に役立てることができる。また、PRO は、個々のニーズに合わせたタイムリーなケアを提供するための監査・ベンチマークおよび症状のモニタリングにも利用できる<sup>1,2)</sup>。

研究や日常診療に PRO を取り入れることには潜在的な利点があるが、倫理的な配慮が強く求められている<sup>3)</sup>。たとえば、臨床試験プロトコルの PRO に関する記述や PRO の結果報告は、不十分であると言われている。2019 年に報告された 160 の

がん臨床試験の評価において、PRO データを公表していない試験に 5 万人近くの参加者が含まれていたことが示されている<sup>4)</sup>。

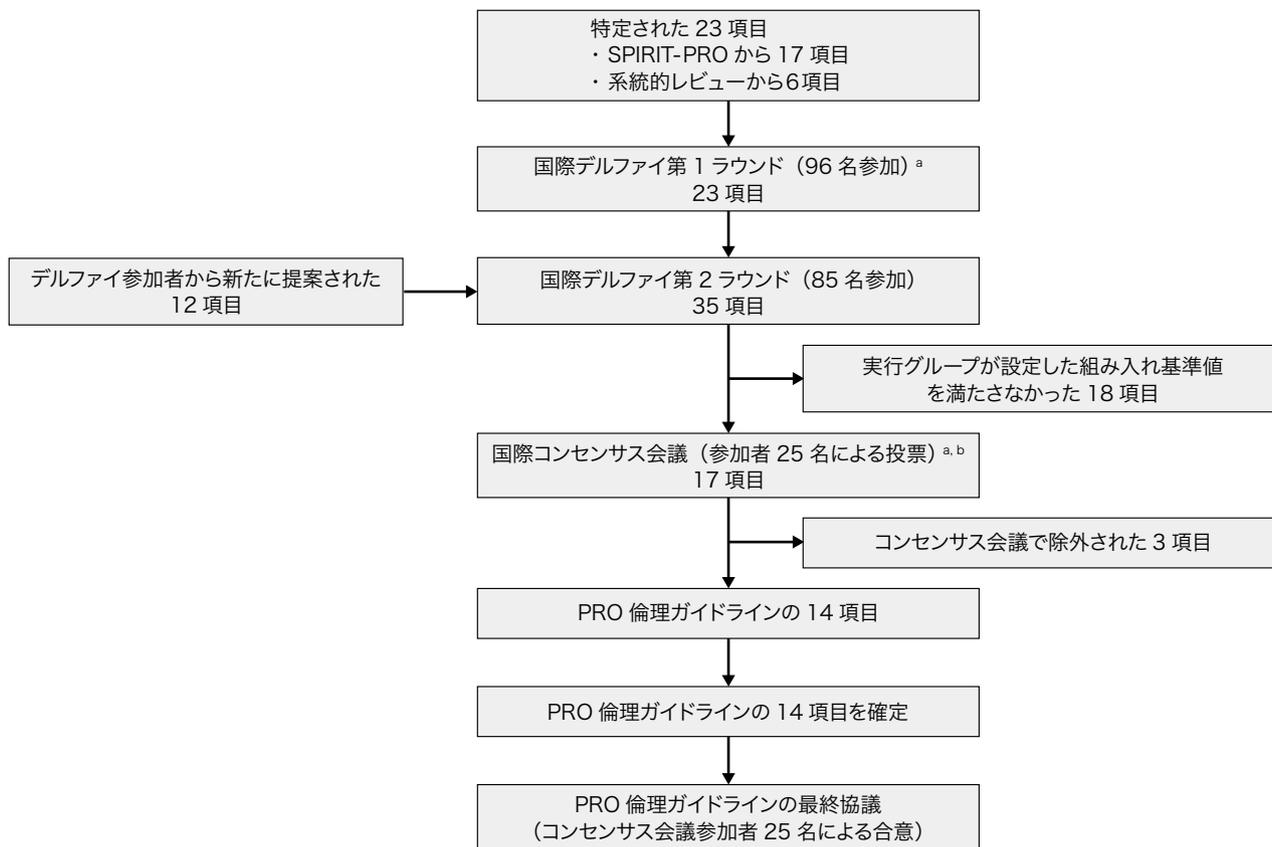
PRO の使用が進むと、なぜデータが収集され、利用されるのか、患者にとって不明確なものとなる可能性がある。PRO データから心理的苦痛や身体症状のレベルが明らかになった場合、研究担当者がどのように対処すべきかについてのガイドランスが不足している<sup>5)</sup>。このようなデータが適切に管理されない場合、研究参加者の治療が最適化されなかったり、試験結果に偏りが生じたりする可能性がある<sup>6)</sup>。さらに、PRO 研究は、高齢者、社会経済的に不利な立場にある人々、人種や民族的マイノリティグループなど、十分なサービスを受けていないグルー

### キーポイント

**課題** 患者報告アウトカム (PRO) を使用する臨床研究を実施または審査する際に、研究者、研究倫理委員会、資金提供者はどのような倫理的配慮を考慮すべきか。

**結果** Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) の方法論に従って、国際的なコンセンサスによるデルファイ調査を実施し、倫理的考慮に関する 14 項目を PRO 倫理ガイドラインに含めるよう推奨した。

**意義** PRO 倫理ガイドラインの項目に対応することで、研究参加者の人権の保護・自律性の促進、研究参加者と研究者の福祉を保護し、臨床研究における PRO の質を向上させる可能性がある。



PRO: patient-reported outcome (患者報告アウトカム)

<sup>a</sup> デルファイ調査およびコンセンサス会議の参加者の特性については、別添の表 1 を参照のこと。

<sup>b</sup> 会議前または会議後に、さらに 6 名のステークホルダーからコメントが寄せられた。

図 ガイドライン開発プロセスのフロー図

プの視点を反映していない場合があり、結果の科学的妥当性を脅かす可能性がある<sup>3,7)</sup>。

倫理的な課題は、確立された原則、理論および価値観を使用して正当化されるとともに、個人および社会の福祉を考慮して解決されるべきである<sup>3)</sup>。2018年には、PRO 試験プロトコルのガイダンスとなる SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) -PRO Extension が開発された<sup>8)</sup>。しかし、これらのガイドラインは研究倫理委員会 (REC) の使用のために特別に開発されたものではなく、臨床研究における PROs の倫理的側面に十分な注意が払われていない<sup>7)</sup>。したがって、これに対処するための倫理ガイドラインを作成する必要がある。この国際的な取り組みの目的は、臨床研究における PRO の使用に関して、コンセンサスに基づくガイドラインを作成することであった。

## 方法

PRO 倫理ガイドラインは、Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network のガイドライン開発の枠組みに従い、国際的なデルファイ調査によって作成された (図)<sup>9)</sup>。

本研究の計画と実施を監督するために、患者や一般市民を含めた 11 名の国際的な専門家からなる PRO 倫理運営グループ (The PRO Ethics Steering Group) が設立された (別添 Acknowledgements)。

### 倫理的承認

バーミンガム大学倫理審査委員会 (ERN\_21-0075) により倫理的な承認を得た。

### 系統的レビューと候補項目の作成

候補となる項目は、SPIRIT-PRO 拡張版ガイドラ

インおよび補足資料3から運営グループにより特定された<sup>8)</sup>。候補項目の説明は、SPIRIT-PRO 拡張版の一般用語に由来するものである<sup>10)</sup>。候補となった項目は、臨床研究におけるPROの倫理的意味を記述した論文の系統的レビューから作成した項目で補完された。系統的レビューのプロトコールはPROSPEROに登録された(登録番号:CRD42020176177)。MEDLINE (Ovid社), EMBASE, Allied and Complementary Medicine Database (AMED), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) Plusのデータベースを、「patient reported outcome\*」および「ethic\*」というキーワードで、開始時から2020年3月まで検索した。

PRO臨床研究, 日常診療, より広範なPRO研究との関連で, 倫理的意味合いや指針を論じた出版物を適格とみなした。2名の査読者(SCRとOLA)が, 全文スクリーニングの前に, タイトルと抄録のスクリーニングを独立して行い, 適格性を判断した。意見の相違は第3査読者(MJC)の関与により解決された。査読者2名(SCRとOLA)が, 対象となった研究からPRO研究の倫理的考察に関する文章を個別に抽出し, 定性データ解析ソフト(NVivo 12; QSR International)に入力した。両査読者は, 主題分析アプローチのもとで, 個別にカテゴリーとテーマを生成した。レビューでは, PRO研究の倫理的意味合いについて議論した定性的な報告書, 意見・討論記事, 特別なコミュニケーション(special communications)を含む14件の関連記事が確認された。

検討の結果, 6項目の候補が特定され, SPIRIT-PRO 拡張版ガイドラインおよび同論文の補足資料3から17項目が抽出された<sup>8)</sup>。

### 国際的なデルファイプロセス

2021年, PRO研究に関心を持つ国際的かつ多分野にわたる研究者201名にオンライン・デルファイ調査に参加してもらい, 候補項目に対する投票と追加項目の提案を行った。これらの参加者は, 倫理審査のためにPRO研究を行う責任者, 倫理審査を行う者, PRO研究から生じるデータを使用する者で構成された。参加候補者はPRO倫理実行グループ

(the PRO Ethics Operations Group: S.C.R., M.J.C., O.L.A., A.P.D.)と医療研究機構(Health Research Authority: HRA)を通じて特定され, 連絡が取られた。さらに参加者を特定するために, 雪だるま方式(snowballing sampling technique)とソーシャルメディア(LinkedInとTwitter)が使用された。参加者の特性は, 別添のeTable 1に記載されている。2回のデルファイ調査には, COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) Initiativeが開発・保守するDelphi Managerソフトウェア(バージョン5.0)が使用された<sup>11)</sup>。

参加者には, 参加に同意する前に, 本研究に関する情報が文書で提供された。参加者は, 提示された23項目の重要性について, 9段階のスケール(1-3:重要でない, 4-6:重要だが必要不可欠ではない, 7-9:重要かつ不可欠である)で匿名投票を行った。第1回目のデルファイ調査では96件の回答があり, 第2回目では85件(第1回目の参加者の89%)の回答があった。参加者には, 第2回目を完了しなかった場合でも, 第1回目の回答は保持されることが通知された。第1回目では, 参加者は追加項目を提案することができた。第2回目では, 12項目が追加された。第2回目の投票に先立ち, 参加者グループごとに匿名化された項目レベルの第1回目スコアがデルファイ調査パネリストに提示された。

### 国際コンセンサス会議

実行グループは, 35のPRO倫理項目候補を英国の既存HRAガイダンスにマッピングし, 既存の倫理ガイダンス<sup>12)</sup>ですでにカバーされている可能性のある項目の初期指標として利用し, 重複を削除し, 明確化のために表現を修正した。実行グループは, デシジョンツリー(別添eFigure)に基づき, 項目を含めるか除外するかを推奨事項をコンセンサス会議の代表者に提示した。COMET Initiativeのガイダンスは, 組み入れ基準に反映された(別添eMethods)<sup>13)</sup>。

2021年10月に英国バーミンガム大学主催のオンラインコンセンサス会議が開催された。コンセンサス会議には, デルファイ調査から目的に応じて選ばれた25名が出席し, 臨床試験担当者・健康科学研究者7名, 倫理学者・倫理審査委員会委員4名, 医

療従事者2名、産業界のPRO研究者3名、雑誌編集者2名、患者・一般人4名、政策立案者1名、規制当局1名、生命倫理学者1名から構成されていた(別添 eTable1)。参加者は、候補となる項目を提示され、Zoom 投票ツールを用いて匿名で投票した。参加者は、「含める」「除外する」「さらに議論が必要」、のいずれかを選択して投票した(詳細は、別添 eMethods を参照のこと)。

この会議の目的は、PRO 倫理ガイドラインの内容に関するコンセンサスを求めることであった。コンセンサス・パネリストは、ガイドラインの焦点を検討し、ガイドラインがPRO 臨床研究を行う際の倫理的配慮をカバーしていることに同意した。また、各項目の文言や説明文についても議論された。項目に対する投票では、70%以上の閾値がコンセンサスを示すようにあらかじめ指定された(詳細は、別添 eMethods Consensus meeting のセクション、を参照)。項目は、デルファイ全体のスコアと、70%以上の回答者が項目を必要不可欠であると評価した参加者の数とともに提示された。

### 最終協議

コンセンサス会議後、出席者は文言についてコメントし、PRO 倫理ガイドラインの最終版に合意した。最終的な編集は、明確さを向上させるために行われ、運営グループと研究協力者である患者によって承認された。別添の eMethods セクションには、最終協議に至った方法に関する詳細な情報が記載されている。

## 結 果

### PRO の倫理ガイドライン

最終的なPRO 倫理ガイドラインは、倫理的な問題の核心を捉えた14の重要な課題を特定した(表 PRO 研究者および研究倫理委員会のための実施ツール)。これらの項目は、当初の候補35項目のうち、コンセンサス会議で統合された6項目と修正されなかった8項目からなる14項目の内容が盛り込まれている(別添 eTables 2, 3a, 3b を参照)。除外された21項目についての詳細は、別添 eTables 4a および 4b に示されている。各項目の説明とそのエ

ビデンスを以下に示す。項目は、SPIRIT-PRO 拡張版の小見出しと系統的レビューの所見に従って提示されている。

### はじめに：背景と論理的根拠

項目1：PRO 特有の研究課題はどの程度明確か。

PRO 評価の正当性・論理的根拠は何か。

**解説：**多くの臨床試験が、PRO に特化した研究課題を特定することなく、またその根拠や関連研究のPRO への言及なしにPRO を組み込んでいることを示すエビデンスがある<sup>4,14,15</sup>。研究者は、結果が意味のあるものとなるように、測定方法の選択と方法論に情報を与えるためにPRO に特有の研究課題を慎重に検討すべきである<sup>8</sup>。さらに、患者と研究担当者は、なぜPRO データが収集されるのか、そして自分のデータがどのように使用されるのかを理解し、これを効果的に伝える必要がある<sup>4,14,15</sup>。これは、特に研究参加者が潜在的な機微情報を共有するかもしれない場合、信頼を築くのに役立つ。データが収集される理由とデータの使用方法は、同意のプロセスにおいて、説明文書、研究担当者によって、またはその両方で明確に説明されなければならない。

項目2：PRO の目的または仮説はどの程度明確に定義されているか。

**解説：**PRO の目的や仮説が明確に定義されていれば、PRO の主要な概念や測定法の選択、評価の時点、分析など、研究計画に重要な情報を与えることができる<sup>16</sup>。PRO の目的や仮説の定義が不十分であれば、研究計画や報告の質に影響を与える可能性がある。不十分な科学は、研究参加者の同意を損ない(自律性を尊重できない)、最終的に結果が使えない、または一般化できないため、研究参加者を不必要なリスクや負担にさらす。

### 方法：研究参加者、介入、およびアウトカム

項目3：PRO 特有の適格性要件(例：言語、読み書き能力要件)がある場合、これらはどのように明確に正当化されているか。

**解説：**研究者は、研究計画段階でPRO 特有の適格性要件を検討し、ある部分集団が除外されるこ

表 PRO 研究者および研究倫理委員会のための実施ツール

項目	内容	どこでどのように対処したかについてのメモ／考察 <sup>a</sup>	根拠
<b>はじめに：背景と論理的根拠</b>			
1	PRO 特有の研究課題はどの程度明確か。PRO 評価の正当性と論理的根拠は何か。		良質な研究に不可欠であり、倫理的な研究の前提条件である。その根拠を参加者に伝えることで自律性が保護される。
2	PRO の目的または仮説はどの程度明確に定義されているか。		良質な研究に不可欠であり、倫理的な研究の前提条件である。不十分な科学は参加者の同意と自律性を損なう。
<b>方法：研究参加者、介入、およびアウトカム</b>			
3	PRO 特有の適格性要件 (例：言語、読み書き能力要件) がある場合、これらはどのように明確に正当化されているか。		頑健な適格性規準は、良質な科学を促進する。公正で公平な適格性規準は、正義を促進する。
4	PRO の概念や領域 (例：全般的な健康関連 QOL、特定の領域、特定の症状) と測定方法は特定されているか。PRO 解析指標 (例：ベースラインからの変化、最終値、イベントまでの時間) と主要な時点、または関心のある期間はどのように特定され、正当化されたか。		PRO 評価が研究目的を満たしていることを保証する。倫理的な PRO 研究の前提条件である。不十分な科学は参加者の同意と自律性を損なう。
5	PRO 評価のスケジュールはどうなっているか。同意説明文書には、PRO 評価の回数や頻度についてどの程度記載されているか。		明確なプロセスは良質な科学を促進する。これを参加者に効果的に伝えることで自律性を保護する。
6	PRO が主要評価項目である場合、サンプルサイズについてどのような正当性が示されているか。		良質な研究に不可欠であり、倫理的な研究の前提条件である。
<b>方法：データ収集、管理、分析</b>			
7	データ収集計画において、認められた PRO 報告の方法 (例：紙、電話、電子、その他)、実施場所 (例：クリニック、家庭、その他) など、詳細が提供されたか。		良質な研究に不可欠であり、倫理的な研究の前提条件である。参加者に選択肢を提供することで、自律性を保護し、包括性を促進する。
8	試験中に PRO の回答に関するデータモニタリングを行う場合、どのように行われ、個々の研究参加者の臨床ケアにどのように反映されるか。		可能性のある害をモニタリングし、対応するメカニズムは無害性を促進し、参加者の福祉を保護する。モニタリングおよび対応内容の明確化は参加者の自律性を促進する。
9	PRO の回答を阻む障壁 (例：報告方法、言語、文化的ニーズ、アクセスのしやすさ) は、研究参加者の包括性を促進するために、どのように最小化され、対処されたか。		包括性と研究参加者の自律性を促進する。
10	研究参加者の受容性と負担はどのように説明され、対処されているか。		自律性を促進し、危害のリスクを軽減する。良質な研究に不可欠であり、倫理的な研究の前提条件である。
11	研究参加者が自分で報告できない場合、あるいは PRO データを自分で報告できなくなる可能性がある場合、PRO 質問票はどのように記入・管理されるか (例：代理報告)。		有益性を高め、自律性を保護する。これにより、他の方法では得られない患者中心の情報を提供する。
12	患者や一般市民からの意見は、どのように PRO 研究設計に取り入れられたか。意見を求めなかった、あるいは取り入れなかった場合、それをどのように正当化されたか。		倫理的な研究の前提条件である研究の質を高めることができる。対象集団を代表する患者の関与は、包括性、多様性、および正義を促進することができる。
13	PRO データの欠測を最小限にするために、どのような対策がなされたか。これらは研究参加者にどのように説明されたか (例：アプリでのリマインダー通知、フォローアップの電話)。		良質な研究に不可欠であり、倫理的な研究の前提条件である。不十分な科学は参加者の同意と自律性を損なう。
<b>普及</b>			
14	PRO の結果を共有するために、どのような普及計画 (例：研究参加者と一般市民向けの出版物や平易な概要) が案としてあるか。		普及することにより恩恵がもたらされ、自律性を保護する。

略語：PRO=患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome)

<sup>a</sup>PRO 研究を計画する研究チームまたは査読者が記入すること。

とをしっかりと正当化する必要がある。適格者を直接的または間接的に除外することは、正義（公正）の原則を損なうことになる（例：PRO の利用しやすさ、その他の公平性、多様性、包括性の問題を考慮しなかった結果）<sup>17)</sup>。

**項目 4：PRO の概念や領域（例：全般的な健康関連 QOL、特定の領域、特定の症状）と測定方法は特定されているか。PRO 解析指標（例：ベースラインからの変化、最終値、イベントまでの時間）と主要な時点、または関心のある期間はどのように特定され、正当化されたか。**

**解説：**PRO の概念と解析指標は、患者や臨床医、規制当局、政策立案者などの主要な利害関係者にとって重要な結果を確実に捉えるために、明確に概説し、PRO の目的と仮説と一致させる必要がある。PRO の指標を定義し、その選択を正当化することは、倫理的な研究の重要な側面である。可能であれば、PRO 尺度は対象集団で妥当性が検討されたものであるべきである。使用する質問票の数、質問内容の受容性、研究参加者の負担を慎重に検討する必要がある。PRO 尺度は、データの質を高め、標準化されたスコアリングを確実にするために、既存のユーザーマニュアルに従って使用されることが理想的である<sup>8)</sup>。新しい集団に対して PRO を検討する場合、質問の適合性と適切性について、代表的な患者から意見を聞き、質問が対象集団に関連しているかどうかを判断する必要がある<sup>18)</sup>。

**項目 5：PRO 評価のスケジュールはどうなっているか。同意説明文書には、PRO 評価の回数や頻度についてどの程度記載されているか。**

**解説：**研究プロトコルと同意説明文書で PRO 評価のスケジュールを提供することは、参加希望者が PRO 研究に参加することの責任とエフォートを理解するための最初のステップである。しっかりと同意のプロセスには、情報の提供と理解度の確認が含まれる。不十分なプロセスでは、研究参加者の自律性の尊重が損なわれる<sup>19,20)</sup>。

**項目 6：PRO が主要評価項目である場合、サン**

**ルサイズについてどのような正当性が示されているか。**

**解説：**研究参加者を PRO 研究のリスクと負担にさらすことは、PRO データの潜在的な価値と比較して、それらが上回っている場合にのみ正当化される。サンプルサイズが小さすぎると、結論が出ず、価値のない結果を生む可能性がある。サンプルサイズが大きすぎると、必要以上に多くの参加者がリスクや負担にさらされ、不必要なコストがかかることになる<sup>21)</sup>。SPIRIT-PRO 拡張版 項目 14 では、PRO が研究の主要アウトカムである場合、その特定の評価項目について、事前にサンプルサイズを計算する必要があることを示している。PRO が副次的アウトカムである場合、サンプルサイズは主要な PRO の仮説を検証するのに十分な検出力を提供する必要がある<sup>8)</sup>。これは探索的な PRO エンドポイントには必要ない。

**方法：データ収集、管理、分析**

**項目 7：データ収集計画において、認められた PRO 報告の方法（例：紙、電話、電子、その他）、実施場所（例：クリニック、家庭、その他）など、詳細が提供されたか。**

**解説：**研究担当者は、PRO データをどこでどのように収集するかを理解する必要がある。研究参加対象者にこのことを明確に伝えることは、しっかりとしたインフォームドコンセントの過程で不可欠な要素である。報告方法は、PRO データを収集する環境（例：電話や電磁的な入力、自宅からの方が実施可能性が高い）と対象集団のニーズに対応すべきである<sup>22)</sup>。理想的には、対象集団から報告方法に関する意見を得ることが望ましい。報告方法の代替案を提供することで、回答率の向上、包括性と公平性の促進に寄与し、結果の質が向上する<sup>23)</sup>。SPIRIT-PRO 拡張版 項目 18a (ii) では、PRO ランダム化臨床試験における PRO の報告方法と実施場所に関する詳細な情報を提供している<sup>8)</sup>。

**項目 8：試験中に PRO の回答に関するデータモニタリングを行う場合、どのように行われ、個々の研究参加者の臨床ケアにどのように反映されるか。**

**解説：**PRO アラート（タイムリーな対応を必要とする心理的苦痛や身体的症状のレベルに関するもの）<sup>6)</sup>に対応することは、研究参加者の安全と福祉を守ることになり、これは重要な倫理的配慮である<sup>17)</sup>。研究プロトコルには、研究中にPRO データをモニタリングするかどうか、その理由と担当者を明記し、この情報を研究参加者と共有すべきである<sup>5,6)</sup>。リスクの低い研究において、懸念される症状に対するアラートが予想されない場合、PRO モニタリングは必要ないかもしれない。同様に、研究データを患者のケアチームと共有するか、電子カルテに入力するかをプロトコルに明記すべきである。研究参加者に対する代替的な支援体制（たとえば、24 時間対応のヘルプライン）についても概説すべきである。PRO アラートの管理に関わるすべての研究担当者は、適切な訓練を受け、明確な支援体制を持つべきである<sup>24,25)</sup>。研究担当者がこのようなデータを一貫して扱わないことは、不公平な患者ケア、介入バイアス、混乱につながる可能性があることを示すエビデンスがある<sup>6)</sup>。さらに、PRO データの収集を担当する者は、PRO データに関する報告（例：自尊心の低い、うつ、もしくは自傷や自殺のリスクがある研究参加者からの報告）を扱う際に感情的・倫理的負担を感じることもある<sup>25)</sup>。

**項目 9：PRO の回答を阻む障壁（例：報告方法、言語、文化的ニーズ、アクセスのしやすさ）は、研究参加者の包括性を促進するために、どのように最小化され、対処されたか。**

**解説：**PRO プロトコルは、対象となる疾患を持つ患者を代表する多様な集団を募集しながら、研究参加者の包括性を促進する必要がある。地方、社会経済的に不利な地域、またはその両方における技術の利用、障害、言語、文化的要件などの参加に対する障壁は、公平性を促進し、結果ができるだけ正確で一般化できるように対処されるべきである<sup>26)</sup>。たとえば、50 の地域がんセンターで化学療法を受けている成人の臨床試験では、インターネットとインターネットなし（自動電話）の選択肢を提供して、遠隔でPRO を記入できるようにすることで参加性を高めた。研究参加者の

35%が自動電話（インターネットなし）を選択したのに対し、65%がインターネットによる回答を選択した<sup>27)</sup>。代替のPRO の報告方法がなければ、脆弱な集団の3分の1以上が除外されていたかもしれない。

研究者は、包括性を促進するために、異なる報告方法（項目7）を検討し、PRO 戦略が、対象集団を代表する多様なサンプルを募集するという目標をどのように促進または阻害するかを明確にする必要がある。たとえば、異なる言語を話す研究参加者を対象とした試験では、有効な言語と文化的に適合したPRO 質問票を利用できることが必要であり、研究参加者の中には、回答する際に身体的支援や他のタイプの支援（たとえば、ページをめくる、ペンを持つ、電話やコンピューターのキーボードでの支援）が必要な場合もある<sup>8,16,24)</sup>。

**項目 10：研究参加者の受容性と負担はどのように説明され、対処されているか。**

**解説：**PRO は、質問内容や患者への負担（例：PRO の回答にかかる時間は許容範囲か）の両面から、実施される側に受け入れられるものでなければならない<sup>28)</sup>。研究参加者の負担の程度は、PRO 評価の頻度やタイミング、研究参加者の認知、病気の重症度、治療の毒性、読み書きの能力などの問題によって異なる<sup>16)</sup>。研究者は、質問票が対象のグループにとって重要かつ関連性のある概念（健康関連のQOL全体、項目4に記載されている特定の領域や症状など）を捉えているか、PRO に重複した内容や特にデリケートな質問が含まれていないかなどの問題を考慮する必要がある。また、研究参加者のサブグループに対する負担や、実施方法（項目7）と評価のスケジュール（項目5）が適切かどうかに関して、質問票の長さや数、エンドポイントを考慮することが重要である。研究者がPRO の選定プロセスにおいて、対象患者集団の代表者の積極的な関与を通じて、研究参加者の負担が許容できることを示した場合、研究倫理委員会は強い倫理的正当性なしにPRO 戦略を覆すべきではない（たとえば、正当性が示された場合には、多数のPRO を含む提案を自動的に却下することは避けるべき）。

短い質問票により、研究参加者の負担を最小限に抑え、PRO データの完全性を保証し、データの欠落を最小限に抑えることができる<sup>29)</sup>。しかし、研究参加者は、データ収集の価値とデータの利用方法を理解していれば、長い質問票にも進んで回答する可能性があるため、PRO 測定法の選定時に患者の意見を聞くことが重要である<sup>30)</sup>。したがって、対象集団の意見は、尊重されるべきである。患者にとってもっとも重要な指標となる概念、質問票の選択、期間、評価方法など、研究計画の中核となる課題に対して研究参加者の意見を求めなかった場合、整合性が低くなり、その結果、臨床診療に情報を提供できない欠陥のある結果となる可能性がある。設計が不十分な研究は、他人を助けるために参加した研究参加者を誤解させ、研究資源を無駄に使用することとなる。

**項目 11：研究参加者が自分で報告できない場合、あるいは PRO データを自分で報告できなくなる可能性がある場合、PRO 質問票はどのように記入・管理されるか（例：代理報告）。**

**解説：**研究ガバナンスにおいて、意思決定能力を持たない研究参加者（例：幼児や認知障害のある成人）は潜在的に脆弱であり、研究の過程で彼らの権益を保護する必要があることはよく認識されている。しかし、そのような人々が関連する研究から不当に排除されないようにすることも重要である。PRO 研究は、同じように明確に定義された基準を満たす必要がある。

このような人々は、代理人、つまり研究参加者に代わって結果を報告する人が必要となる場合がある<sup>8)</sup>。これは、研究参加者が自分の回答を記入するのをサポートするのとは異なる（項目 9 参照）<sup>31,32)</sup>。代理人の関与が必要な場合に PRO ツールを正しく運用することは、確実に信頼できるデータの収集に貢献することとなる。脆弱な研究参加者を研究に参加させる正当性は、研究参加者に直接利益をもたらすか、研究参加者が属する集団に利益をもたらすためである<sup>33)</sup>。

多くの研究状況において、研究のすべてまたは一部を通じて代理回答の必要性を予期することは妥当であり（可能性を排除することはできない

が）、これは研究プロトコールに明確に文書化されなければならない。研究者は、代理報告はある状況下では受け入れられ、ある状況下では受け入れられないことを認識する必要がある。たとえば、欧州医薬品庁（European Medicines Agency）は、代理報告のデータはしばしばバイアスにさらされるため、他の方法では失われる可能性のある重要な情報を得るための唯一の効果的手段である場合にのみ使用すべきであるとして、代理報告の使用を推奨しない<sup>28)</sup>。米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration）もまた、ラベル表示の主張を支えるために代理報告アウトカムの使用を推奨しておらず、観察可能な現象に対してのみ観察者報告を推奨している（例：嘔吐はあるが、吐き気はない<sup>16)</sup>）。しかし、緩和ケアにおいては、代理と観察者の両方の測定値を集めることは許容されている<sup>34)</sup>。

研究参加に同意する能力の欠如や喪失は、必ずしも PRO を自己記入できないこと（支援の有無に関わらず）を伴わないことを認識し、そのような研究参加者に対する適切な支援を規定することが重要である。

**項目 12：患者や一般市民からの意見は、どのように PRO 研究設計に取り入れられたか。意見を求めなかった、あるいは取り入れなかった場合、それをどのように正当化されたか。**

**解説：**患者・市民参画とは、研究の共同開発において、患者、一般市民、研究者が協力することである<sup>35)</sup>。患者や一般市民は、彼らの生活体験に由来するユニークな洞察力を持っており、研究をより適切なものとし、研究の設計、実施、質を向上させている<sup>36-38)</sup>。これらの見識を研究に取り入れることで、研究課題を一般化し、研究参加者向けの文書やプロセスの改善に役立てるという 2 つの観点で、研究を一段と倫理的にすることができると<sup>39)</sup>。

患者および一般市民の参加を含めることは、研究計画段階での最善の方法と考えるべきである。患者の参加は、患者の生活経験に基づいた貴重な見識をもたらす、研究が患者のニーズや許容範囲に関連し、受け入れられることを保証するのに役

立ち、一方で一般市民の関与は、社会的観点からより広い見識を生み出す可能性がある。さらに、研究のすべての段階において、患者の参加は不可欠である。PRO 戦略の策定に患者もしくは一般市民の参加、またはその両方を含めることで、患者にとって重要なことが研究で測定されるようになり、その結果、有益な効果が最大化されることが期待される。また、PRO ツールやその運用方法が受け入れられることを確認する最良の手段であり (項目 10 参照)、それによって回答率を最大化することに影響する可能性がある (項目 13 参照)。たとえば、Therapies for Long COVID Study に最近参加した患者は、既存の質問票では患者が経験する重要な症状が省略されていると感じたため、新しい症状負担質問票を開発することとなった<sup>40)</sup>。

**項目 13: PRO データの欠測を最小限にするために、どのような対策がなされたか。これらは研究参加者にどのように説明されたか (例: アプリでのリマインダー通知, フォローアップの電話)。**

**解説:** PRO データの欠測は、臨床研究において大きな問題である<sup>23,41)</sup>。データの欠測は通常、方法論、ロジスティック、管理および患者に関連する問題の複合的な要因によって引き起こされる<sup>41)</sup>。プロトコールは、データの欠測をどのように最小限に抑えるかを記述すべきである。PRO データの欠測は、解釈を複雑にし、不正確な結論を導く可能性があり、または、PRO データが公表されないことを意味する場合もある<sup>4,42,43)</sup>。このようなことが起こると、研究に参加した研究参加者の同意が損なわれ、研究資源を浪費することとなる。

すべての PRO データの欠測を回避できるわけではないが、この問題を軽減するためのさまざまな戦略が存在する<sup>23)</sup>。データ収集と管理に関する具体的な推奨事項には、PRO 研究課題に対応するために必要最小限の質問票を使用すること、標準化・文書化された PRO 報告手順を確立すること、最新情報やインセンティブを提供して研究への参加を促し教育すること、品質保証手段 (回答率のモニタリング、評価スケジュールや未回答に対するリマインダーなど) を積極的に用いるこ

と、各センターで PRO 評価の責任者を任命し、スタッフを教育し、代替報告方法を提案することなどが含まれる<sup>23,31)</sup>。データの欠測を最小限にするために、注意喚起、通知、フォローアップの電話などが使用されることがある。回避可能な PRO のデータの欠測を最小限にするためのさまざまな戦略が存在するが、研究参加者は、研究への参加を承諾する前に、研究が実施される方法について説明され、その内容に同意する必要がある。

## 普及

**項目 14: PRO の結果を共有するために、どのような普及計画 (例: 研究参加者と一般市民向けの出版物や平易な概要) が案としてあるか。**

**解説:** PRO の知見を普及させることは、有益な結果を得るために不可欠である。しかし、PRO データは、一般的に一次および二次出版物から省かれている<sup>4)</sup>。PRO データを報告しないことは、結果の解釈を制限し、PRO の知見を臨床実践に反映させることを妨げ、その結果、患者に利益をもたらす機会が失われ、不適切な診療が恒常化する可能性がある。PRO の研究成果を公表しないことは、研究参加者の時間、労力、研究への貢献を軽視することになる。また、研究参加者が普及計画について誤解していた場合、研究参加者の同意が損なわれる可能性もある<sup>43)</sup>。PRO の研究結果の概要を、患者、研究参加者、一般市民が利用しやすいようにわかりやすい言葉で共有することで、患者が自分のケアに関する意思決定を共有できるようになり、自律性を高めることができる<sup>44)</sup>。

PRO の知見は、主たる研究論文に取り入れるか、PRO データの詳細な解説を提供する副次論文として報告することが推奨されている<sup>45)</sup>。CONSORT-PRO Extension ガイドラインは、PRO 試験データの報告に関して作成されたものである。CONSORT-PRO は、主要または副次 PRO エンドポイントを有するランダム化臨床試験の報告の完全性を向上させるためのエビデンスに基づく推奨事項を示している<sup>46)</sup>。

表は、PRO 研究者および研究倫理委員会のための実施ツールを示しており、PRO 研究を準備

**Box PRO 倫理ガイドラインの目的**

- 研究資源からの有益な効果を最大化する
- 研究参加者の自律性を促進し保護する
- 研究参加者の研究福祉を保護する
- 参加しやすい研究の促進する
- 研究参加者の負担と害を最小限にする
- 研究参加者のリスクを最小限に抑える
- 質の高い研究の推進する
- PRO 研究の普及させる

PRO: patient-reported outcome (患者報告アウトカム)

する研究チームまたはレビュー担当者によって記入されるべきものである。

**考 察**

PRO 倫理ガイドラインは、研究実施計画に対して問われるべき質問について、倫理的な受容性の評価を容易にするために、国際的なコンセンサスに基づく推奨事項を提供するものである。本ガイドラインは、頑健な科学的研究を行うための倫理的必須条件と、PRO 臨床研究の実施計画および倫理審査において考慮すべき倫理的な問題について明確に述べている。特定された倫理的問題の多くは、PRO に特有のものではなく、より広範な研究に適用されるものであるが、PRO の文脈において特有の課題を提起し、それがこの研究の焦点となっている。PRO 倫理ガイドラインは、既存の SPIRIT-PRO および CONSORT-PRO 拡張版ガイドライン<sup>8,46)</sup> や、関連する領域の倫理勧告と合わせて参照すべき 14 項目から構成されている<sup>12,47,48)</sup>。

本ガイドラインは、倫理的な研究のあり方を強要するものではなく、また、課題に対する正しい対応を義務付けるものでもない。むしろ、このガイドラインは、患者、研究参加者、一般市民を含む研究グループや倫理委員会が考慮すべき事項を明確にすることを目的としている。

PRO 倫理ガイドラインの推奨事項は、ヘルシンキ宣言<sup>49)</sup>、ベルモントレポート<sup>50)</sup>、国際医学団体協議会 (CIOMS) ガイドライン<sup>51)</sup> など、広く受け入れられている倫理規範を反映したものである。また、推奨事項は、三機関共同政策声明「人を対象と

する研究の倫理的行動」(The Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans) で示された「個人の尊重」「福祉への配慮」「正義」の 3 原則に沿うものであり<sup>48)</sup>、広く用いられている生物医学倫理の 4 原則「自律性」「正義」「善行」「無害」) にも合致するものである<sup>19)</sup>。そのため、ここで紹介する倫理的な課題は、新しい倫理観を提示するものではなく、PRO の分野で広く受け入れられている規範を明記し、PRO 研究者が利用しやすく、PRO 研究の査読者に役立つような形で構成されている。

PRO 倫理ガイドラインの使用は、研究参加者のリスクと負担を軽減する可能性がある。また、PRO 倫理ガイドラインの項目に沿った対応をすることで、研究参加者の自律性、また研究参加者と研究者の双方の安全の保持と福祉の向上を図ることができるとも考えられる。さらに、包括的で公平な PRO 研究、PRO 研究結果の研究参加者や患者との共有、また、研究の無駄を最小限に抑えることができるかもしれない (BOX 「PRO 倫理ガイドラインの目的」参照)。

表は、PRO 研究者が倫理審査申請前に各項目にどのような対応をしたかを反映し、研究倫理委員会がその申請された研究について記録し、倫理審査でその該当項目について詳細に議論するためのツールである。このツールはあくまでも出発点であり、利用者のニーズに応じて調整することが可能である。PRO 倫理ガイドラインの実施を促進するため、国内外のネットワークとの連携が進められている。

**研究の限界**

本研究には、いくつかの限界がある。第一に、レビューでは、デルファイ調査の対象項目となる文献が限られていた。そのため、いくつかの関連する候補項目は含まれなかった可能性がある。しかし、追加項目は運営グループによって提言され、さらなる項目は PRO プロトコールのガイダンスを幅広く検討した上で、SPIRIT-PRO 拡張版の活動から得られたものである。さらに、デルファイ調査の第 1 ラウンドでは、参加者に追加項目を提案してもらう機会を設けた。第二に、ガイドラインの作成にあたり、2020 年 3 月までに入手可能な文献のみを対象としたことである。しかし、2022 年 3 月 23 日に最新の

検索が行われ、さらに 569 件の論文がスクリーニングされたが、関連する文献はさらに特定されなかった。第三に、参加者が項目を一般的な重要性に基づいてランク付けしたため、特定のタイプの試験にはあまり関連性のない項目も含まれている可能性がある。

## 結 論

PRO 倫理ガイドラインは、PRO 臨床研究において取り組むべき倫理的課題について推奨事項を提言している。PRO 臨床研究の倫理的課題に取り組むことは、研究参加者のリスク、負担、苦痛を最小限に抑え、研究参加者と研究者の福祉を保護し、質の高い PRO データを確保する可能性がある。

## 論文情報

掲載受理日：2022 年 4 月 5 日

著者所属：Centre for Patient Reported Outcomes Research, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (Cruz Rivera, Aiyegbusi, Dickens, Anderson, Collis, Gosden, von Hildebrand, Wilson, Calvert); Birmingham Health Partners Centre for Regulatory Science and Innovation, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (Cruz Rivera, Aiyegbusi, Calvert); DEMAND Hub, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (Cruz Rivera, Calvert); National Institute for Health and Care Research (NIHR) Applied Research Centre West Midlands, Birmingham, United Kingdom (Aiyegbusi, Calvert); Centre for Ethics in Medicine, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, United Kingdom (Ives); Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, United Kingdom (Draper); NHMRC Clinical Trials Centre, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, New South Wales, Australia (Mercieca-Bebber); School of Population and Global Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada (Ells); A J Hunn Associates, London, United Kingdom (Hunn); PRO Center of Excellence, Global Commercial Strategy Organization, Janssen Global Services, Warrington, United Kingdom (Scott); Division of Pediatric Haematology-Oncology, IWK Health Care Centre, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada (Fernandez); Observational and Pragmatic Research Institute, Midview City, Singapore (Dickens); US Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland (Bhatnagar); European

Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels, Belgium (Bottomley); Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, London, United Kingdom (Campbell); Health Research Authority, London, United Kingdom (Collett); Patient partner, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (Collis, Gosden, von Hildebrand); Fast Track Research Ethics Committee, Health Research Authority, London, United Kingdom (Craig, Davies); JAMA Network, Chicago, Illinois (Golub); RTI Health Solutions, Research Triangle, North Carolina (Gnanasakthy); Aparito Limited, Wrexham, Wales, United Kingdom (Haf Davies); MRC-Versus Arthritis Centre for Musculoskeletal Ageing Research, Institute of Inflammation and Ageing, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (Lord); NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, University Hospital Birmingham and University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (Lord, Calvert); NIHR Surgical Reconstruction and Microbiology Research Centre, University Hospital Birmingham and University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (Lord, Calvert); Action, Washington, DC (Mahendraratnam); Department of Clinical Trial Data Management, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan (Miyaji); Global Patient-Centred Outcomes Research & Policy, UCB, Belgium, Brussels (Morel); Nature Medicine, New York, New York (Monteiro); Department of Cardiology, Odense University Hospital, Odense, Denmark (Zwisler); Clinical Institute, University of Southern Denmark, Odense, Denmark (Zwisler); Department of Medical Social Sciences, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois (Peipert); Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Tasmania, Australia (Roydhouse); Department of Health Services, Policy and Practice, Brown University School of Public Health, Providence, Rhode Island (Roydhouse); University of North Carolina at Chapel Hill (Stover); Consumer Forum, National Cancer Research Institute, London, United Kingdom (Wilson); Patient Involvement Network, Health Research Authority, London, United Kingdom (Wilson); Clinical Trials and Statistics Unit, The Institute of Cancer Research, London, United Kingdom (Yap); Health Data Research United Kingdom, London, United Kingdom (Calvert); UK SPINE, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom (Calvert).

**著者の貢献**：Cruz Rivera 博士および Calvert 博士は、本研究のすべての研究データへのアクセスを有し、データの完全性とデータ解析の正確性の責任を負った。

**研究コンセプトおよびデザイン**：Cruz Rivera, Aiyegbusi, Ives, Mercieca-Bebber, Hunn, Bhatnagar, Bottomley, Campbell, Collis, Golub, von Hildebrand, Mahendraratnam, Wilson,

Stover, Calvert

データの取得, 解析, 解釈: Cruz Rivera, Aiyegbusi, Ives, Draper, Mercieca-Bebber, Ells, Hunn, Scott, Fernandez, Dickens, Anderson, Bottomley, Campbell, Collett, Craig, Davies, Gosden, Gnanasakthy, Haf Davies, Lord, Miyaji, Monteiro, Morel, Zwisler, Peipert, Roydhouse, Wilson, Yap, Calvert

原稿の準備: Cruz Rivera, Draper, Hunn, Dickens, Anderson, Campbell, Collett, Collis, Davies, Gosden, Gnanasakthy, Haf Davies, Monteiro, Stover, Calvert

重要な知的内容に関する批評的な推敲: Aiyegbusi, Ives, Draper, Mercieca-Bebber, Ells, Hunn, Scott, Fernandez, Dickens, Anderson, Bhatnagar, Bottomley, Campbell, Craig, Golub, von Hildebrand, Lord, Mahendraratnam, Miyaji, Monteiro, Morel, Zwisler, Peipert, Roydhouse, Wilson, Stover, Yap, Calvert

統計解析: Bottomley, Haf Davies, Calvert

資金調達: Mercieca-Bebber, Calvert

事務的, 技術的, 物質的支援: Aiyegbusi, Dickens, Gosden, Haf Davies, von Hildebrand, Mahendraratnam

研究監督者: Calvert

その他 - 患者パートナー: Collis

その他 - 患者の視点および協力者: Wilson

その他 - 統計的助言: Yap

その他 - コンセンサス会議への参加: Roydhouse

その他 - 選択肢と意見の提供: Haf Davies

その他 - 倫理的価値・原則に関する分析と解釈の形成に協力: Draper

その他 - デルファイパネルメンバーとして, 研究資料と出版物のレビューおよびコメント: Scott

**利益相反の開示:** Cruz Rivera 博士は, UK SPINE および European Regional Development Fund-Demand Hub から資金提供を受け, Merck から個人的報酬を受けていた。

Aiyegbusi 博士は, National Institute for Health and Care Research (NIHR) Birmingham Biomedical Research Centre, NIHR Applied Research Collaboration West Midlands, UK Research and Innovation (UKRI), Health Foundation, Janssen, Gilead, GlaxoSmithKline から研究助成を受け, Gilead Sciences Ltd, Merck, GlaxoSmithKline から本研究とは無関係に個人的報酬を受けていた。

Draper 博士は, UK SPINE (UKRI), AHRC, University of Warwick から研究資金を受けており, Defence Medical Services 倫理委員会, Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust 臨床倫理委員会, NHS Blood and Transplant Deceased Donor Family Tissue Advisory Group の委員を務めていた。

Scott 博士は, Janssen から年金を受給しており, Johnson & Johnson の株式を保有していた。

Ells 博士および Fernandez 博士は, Canadian Interagency

Panel on Research Ethics のメンバーであり, 同機関は Canadian Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans の解釈および改訂を担っていた。Anderson 氏は, Health Education England/NIHR Integrated Clinical Academic Program Clinical Doctoral Research Fellowship から資金提供を受けていた。

Haf Davies 博士は, Aparito を通じて ePRO ソフトウェアプラットフォームである Atom5 を所有していた。

Lord 博士は, Nuffield Bioethics Working Group on the Future of Ageing のメンバーを務めていた。

Mahendraratnam 博士は, Aetion Inc. のストックオプションを保有していた。

Miyaji 氏は, AC Medical, A2 Healthcare, New Age Trading, Japan Tobacco Inc, Japan Media Corp, Medidata Solutions, Ono Pharmaceutical, FMD K&L Japan, 3H Medi Solution, NOBORI, Medrio Inc, Welby Inc, Nipro Corp, Intellim から, 東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データマネジメント学講座を通じて助成金を受けており, Pfizer Japan Inc, Takeda Pharmaceutical Co, Merck, Ayumi Pharmaceutical, Welby Inc から個人的報酬を受けていた。

Morel 博士は, UCB Pharma の株式を保有していた。

Zwisler 博士は, 心疾患領域における PRO に関する国内臨床調整グループの議長を務めていた。

Peipert 博士は, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Food and Drug Administration, ECOG-ACRIN Medical Research Foundation, Peter G. Peterson Foundation, Veloxis Pharmaceuticals, Pfizer, Northwestern University George M. O'Brien Kidney Core Center から本研究とは無関係に研究助成を受けており, AstraZeneca, IMPAQ International, FACIT.org から個人的報酬を受けていた。また, International Society for Quality of Life Research の心理測定特別関心グループの議長を務めており, 所属機関を通じて Bristol Myers Squibb, Clovis Oncology, Pfizer, Veloxis Pharmaceuticals から無関係な研究契約の支援を受けていた。

Roydhouse 博士は, 過去 24 ヶ月間に Amgen から個人的報酬を受けており, 所属機関を通じて Select Foundation Fellowship の支援を受け, Royal Hobart Hospital および Food and Drug Administration から研究資金を受けていた。

Stover 博士は, 過去 24 ヶ月間に Navigating Cancer, Association of Community Cancer Centers, Genentech, Purchaser Business Group on Health, Henry Ford Cancer Center からコンサルティング料または講演謝礼を受け, Sivan Innovation および UroGen Pharma Ltd から研究助成を受けていた。

Yap 博士は, Faron Pharmaceuticals および Celgene からコンサルティング料および講演謝礼を受けており, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency の Clinical Trials, Biologicals and Vaccines Expert Advisory Group の専門アドバイザー, Medical Research Council Experimental Medicine お

よび Cancer Research UK Clinical Research Committee の資金審査委員を務めていた。

Calvert 博士は, Birmingham Health Partners Centre for Regulatory Science and Innovation および Centre for Patient Reported Outcome Research のディレクター, NIHR 上級研究者を務めており, NIHR, UKRI, NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, NIHR Surgical Reconstruction and Microbiology Research Centre, NIHR ARC West Midlands, UK SPINE, European Regional Development Fund–Demand Hub, Health Data Research UK (University of Birmingham および University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust), Innovate UK (UKRI の一部), Macmillan Cancer Support, UCB Pharma, Janssen, GlaxoSmithKline, Gilead から資金提供を受けていた。また, Astellas, Aparito Ltd, CIS Oncology, Takeda, Merck, Daiichi Sankyo, Glaukos, GlaxoSmithKline, Patient-Centered Outcomes Research Institute から本研究とは無関係に個人的報酬を受けており, 家族の一人が GlaxoSmithKline の株式を保有していた。その他, 報告すべき利益相反は認められなかった。

**資金提供:** 本研究は, University of Birmingham, NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, UK Research and Innovation, UK SPINE, および European Regional Development Fund より資金提供を受けて実施された。

**資金提供者 / スポンサーの役割:** 資金提供者は, 本研究の設計および実施, データの収集, 管理, 解析, 解釈, 論文の作成, 査読, 承認, ならびに投稿の決定には関与していなかった。複数の著者は University of Birmingham の所属であったが, 明記された著者貢献を除き, スポンサーはそれ以上の関与を行っていなかった。

**免責事項:** 本稿に示された見解は著者ら自身のものであり, 国の関係機関 (例: NIHR, Food and Drug Administration, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Health Research Authority, Canadian Institutes of Healthcare Research, Department of Health and Social Care, Canadian Interagency Panel on Research Ethics, または Canadian Tri-Council Policy Statement 2) を必ずしも代表するものではない。なお, Golub 博士は JAMA 誌編集部の副責任者 (Executive Deputy Editor) であるが, 本論文の査読や採択に関するいかなる決定にも関与していなかった。

**付記:** Scott 博士は 2021 年 3 月に Janssen Global Services を退職したが, ガイドライン策定の最終段階まで関与していた。また, 共著者である Amanda Hunn (MA) は, 2022 年 2 月 8 日に逝去された。

## 参考文献

- Calvert M, Kyte D, Price G, Valderas JM, Hjollund NH. Maximising the impact of patient reported outcome assessment for patients and society. *BMJ*. 2019;364:k5267. doi:10.1136/bmj.k5267
- Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA*. 2017;318(2):197-198. doi:10.1001/jama.2017.7156
- Cruz Rivera S, Mercieca-Bebber R, Aiyegbusi OL, et al. The need for ethical guidance for the use of patient-reported outcomes in research and clinical practice. *Nat Med*. 2021;27(4):572-573. doi:10.1038/s41591-021-01275-z
- Kyte D, Retzer A, Ahmed K, et al. Systematic evaluation of patient-reported outcome protocol content and reporting in cancer trials. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(11):1170-1178. doi:10.1093/jnci/djz038
- Kyte D, Ives J, Draper H, Calvert M. Management of patient-reported outcome (PRO) alerts in clinical trials: a cross sectional survey. *PLoS One*. 2016;11(1):e0144658. doi:10.1371/journal.pone.0144658
- Kyte D, Draper H, Calvert M. Patient-reported outcome alerts: ethical and logistical considerations in clinical trials. *AMA*. 2013;310(12):1229-1230. doi:10.1001/jama.2013.277222
- Hagell P, Reimer J, Nyberg P. Whose quality of life? ethical implications in patient-reported health outcome measurement. *Value Health*. 2009;12(4):613-617. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00488.x
- Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al; the SPIRIT-PRO Group. Guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols: the SPIRIT-PRO Extension. *JAMA*. 2018;319(5):483-494. doi:10.1001/jama.2017.21903
- Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000217. doi:10.1371/journal.pmed.1000217
- Cruz Rivera S, Stephens R, Mercieca-Bebber R, et al. 'Give Us The Tools!': development of knowledge transfer tools to support the involvement of patient partners in the development of clinical trial protocols with patient-reported outcomes (PROs), in accordance with SPIRIT-PRO Extension. *BMJ Open*. 2021; 11(6):e046450. doi:10.1136/bmjopen-2020-046450
- COMET Initiative. DelphiManager. Accessed May 5, 2021. <https://www.comet-initiative.org/delphimanager/>
- NHS Health Research Authority. Guidance and policy for REC members: standard operating procedures for research ethics committees (SOPs). Accessed October 21, 2021. <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/res-and-recs/research-ethics-committee-members-area/guidance-and-policy-for-rec-members/>
- Williamson PR, Altman DG, Bagley H, et al. The COMET handbook: version 1.0. *Trials*. 2017;18(3)(suppl 3):280. doi:10.1186/s13063-017-1978-4
- Kyte D, Duffy H, Fletcher B, et al. Systematic evaluation of the patient-reported outcome (PRO) content of clinical trial protocols. *PLoS One*. 2014;9(10):e110229. doi:10.1371/journal.pone.0110229
- Mercieca-Bebber R, Friedlander M, Kok P-S, et al. The patient-reported outcome content of international ovarian cancer randomised controlled trial protocols. *Qual Life Res*. 2016; 25(10):2457-2465. doi:10.1007/s11136-016-1339-x
- Food and Drug Administration. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling

- claims: guidance for industry. December 2009. Accessed February 2, 2021. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>
- 17) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283(20):2701-2711. doi:10.1001/jama.283.20.2701
  - 18) Rothrock NE, Kaiser KA, Cella D. Developing a valid patient-reported outcome measure. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(5):737-742. doi:10.1038/clpt.2011.195
  - 19) Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press; 2001.
  - 20) Truog RD, Robinson W, Randolph A, Morris A. Is informed consent always necessary for randomized, controlled trials? *N Engl J Med*. 1999;340(10):804-807. doi:10.1056/NEJM199903113401013
  - 21) Bacchetti P, Wolf LE, Segal MR, McCulloch CE. Ethics and sample size. *Am J Epidemiol*. 2005;161(2):105-110. doi:10.1093/aje/kwi014
  - 22) Rutherford C, Costa D, Mercieca-Bebber R, Rice H, Gabb L, King M. Mode of administration does not cause bias in patient-reported outcome results: a meta-analysis. *Qual Life Res*. 2016;25(3):559-574. doi:10.1007/s11136-015-1110-8
  - 23) Mercieca-Bebber R, Palmer MJ, Brundage M, Calvert M, Stockler MR, King MT. Design, implementation and reporting strategies to reduce the instance and impact of missing patient-reported outcome (PRO) data: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010938. doi:10.1136/bmjopen-2015-010938
  - 24) Mercieca-Bebber R, Calvert M, Kyte D, Stockler M, King MT. The administration of patient-reported outcome questionnaires in cancer trials: interviews with trial coordinators regarding their roles, experiences, challenges and training. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;9:23-32. doi:10.1016/j.conctc.2017.11.009
  - 25) Kyte D, Ives J, Draper H, Keeley T, Calvert M. Inconsistencies in quality of life data collection in clinical trials: a potential source of bias? interviews with research nurses and trialists. *PLoS One*. 2013;8(10):e76625. doi:10.1371/journal.pone.0076625
  - 26) Ford JG, Howerton MW, Lai GY, et al. Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review. *Cancer*. 2008;112(2):228-242. doi:10.1002/cncr.23157
  - 27) Basch E, Stover AM, Schrag D, et al. Clinical utility and user perceptions of a digital system for electronic patient-reported symptom monitoring during routine cancer care: findings from the PRO-TECT Trial. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;4:947-957. doi:10.1200/CCI.20.00081
  - 28) European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. April 1, 2016. Accessed February 2, 2021. [https://www.ema.europa.eu/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf)
  - 29) Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4249-4255. doi:10.1200/JCO.2012.42.5967
  - 30) Shepshelovich D, McDonald K, Spreafico A, et al. Feasibility assessment of using the complete Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) item library. *Oncologist*. 2019;24(4):e146-e148. doi:10.1634/theoncologist.2018-0332
  - 31) Calvert M, King M, Mercieca-Bebber R, et al. SPIRIT-PRO Extension explanation and elaboration: guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in protocols of clinical trials. *BMJ Open*. 2021;11(6):e045105. doi:10.1136/bmjopen-2020-045105
  - 32) Bausewein C, Daveson BA, Currow DC, et al. EAPC white paper on outcome measurement in palliative care: improving practice, attaining outcomes and delivering quality services: recommendations from the European Association for Palliative Care (EAPC) Task Force on Outcome Measurement. *Palliat Med*. 2016;30(1):6-22. doi:10.1177/0269216315589898
  - 33) Legislation.gov.uk. Mental Capacity Act 2005. Accessed October 21, 2021. <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2005/9/contents>
  - 34) Evans CJ, Benalia H, Preston NJ, et al; MORECare. The selection and use of outcome measures in palliative and end-of-life care research: the MORECare International Consensus Workshop. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(6):925-937. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.01.010
  - 35) Turner G, Aiyegbusi OL, Price G, Skrybant M, Calvert M. Moving beyond project-specific patient and public involvement in research. *J R Soc Med*. 2020;113(1):16-23. doi:10.1177/0141076819890551
  - 36) Wilson P, Mathie E, Keenan J, et al. Health services and delivery research. In: *Research With Patient and Public Involvement: A Realist Evaluation: The RAPPORT Study*. NIHR Journals Library; 2015.
  - 37) Wilson R. Patient led PROMs must take centre stage in cancer research. *Res Involv Engagem*. 2018;4(7). doi:10.1186/s40900-018-0092-4
  - 38) National Institute for Health and Care Research. Briefing notes for researchers: public involvement in NHS, health and social care research. April 5, 2021. Accessed September 9, 2021. <https://www.nihr.ac.uk/documents/briefing-notes-for-researchers-public-involvement-in-nhs-health-and-social-care-research/27371>
  - 39) Ives J, Damery S, Redwod S. PPI, paradoxes and Plato: who's sailing the ship? *J Med Ethics*. 2013;39(3):181-185. doi:10.1136/medethics-2011-100150
  - 40) Hughes SE, Haroon S, Subramanian A, et al. Development and validation of the Symptom Burden Questionnaire for Long COVID (SBQ-LC): Rasch analysis. *BMJ*. 2022;377:e70230
  - 41) Bernhard J, Cella DF, Coates AS, et al. Missing quality of life data in cancer clinical trials: serious problems and challenges. *Stat Med*. 1998;17(5-7):517-532. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980315/15)17:5/7<517::AID-SIM799>3.0.CO;2-S
  - 42) Ware JH, Harrington D, Hunter DJ, D'Agostino RB. Missing data. *N Engl J Med*. 2012;367:1353-1354. doi:10.1056/NEJMs1210043
  - 43) Retzer A, Calvert M, Ahmed K, et al. International perspectives on suboptimal patient-reported outcome trial design and reporting in cancer clinical trials: a qualitative study. *Cancer Med*. 2021;10(16):5475-5487. doi:10.1002/cam4.4111
  - 44) Brundage M, Leis A, Bezjak A, et al. Cancer patients' preferences for communicating clinical trial quality of life information: a qualitative study. *Qual Life Res*. 2003;12(4):395-404. doi:10.

1023/A:1023404731041

- 45) Bottomley A, Efficace F, Thomas R, Vanvoorden V, Ahmedzai SH. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: methodologic issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2982-2992. doi:10.1200/JCO.2003.01.203
- 46) Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD; CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO Extension. *JAMA*. 2013;309(8):814-822. doi:10.1001/jama.2013.879
- 47) National Institutes of Health. Guiding principles for ethical research. Accessed March 23, 2022. <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/guiding-principles-ethical-research>
- 48) Canadian Institutes of Health Research; Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada; Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. Chapter 1: ethical framework. In: *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans*. Government of Canada; December 2018.
- 49) World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- 50) Department of Health, Education, and Welfare. *The Belmont Report*. Department of Health, Education, and Welfare; 1979.
- 51) Council for International Organizations of Medical Sciences. *2016 International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans*. Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016.

© 2022 American Medical Association. All rights reserved.

\* \* \*

Cruz Rivera S, Aiyegbusi OL, Ives J, et al. Ethical Considerations for the Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Research: The PRO Ethics Guidelines. *JAMA*. 2022;327(19):1910-1919. doi:10.1001/jama.2022.6421 の日本語訳である。翻訳と掲載にあたり、American Medical Association Journal Permissions より許可を得た。

本成果物は、厚生労働科学研究費補助金「関連学会の取組と連携した PRO ガイドラインの作成（研究代表者：立命館大学 下妻晃二郎，課題番号：20AC1003）」、文部科学省科学研究費補助金・学術変革領域研究「「当事者化」人間行動科学：相互作用する個体脳と世界の法則性と物語性の理解の支援（研究代表者：東京大学 笠井清登，課題番号：21A101）」、東京大学デジタルオブザーバトリ研究推進機構の共同研究費の支援により作成した。